

London, 23 September 2015
EMA/CMDH/598368/2015 Corr.1
Co-ordination group for Human Use
PSUSA/0001662/201501

Position of the Co-ordination Group for Mutual Recognition and Decentralised Procedures for human use on Periodic Safety Update Reports for

Active substances: hydrochlorothiazide/spironolactone

Nationally authorised Medicinal product(s): See PRAC PSUR assessment report appendix

Basis for position

Pursuant to Article 107b of Directive 2001/83/EC, the Marketing Authorisation Holder(s) for nationally authorised medicinal products (for details see PRAC PSUR assessment report) submitted to the European Medicines Agency periodic safety update reports (PSURs) for the medicinal products containing the above referred active substance(s).

The evaluation procedure started on 14 May 2015.

The steps taken for the assessment of the PSURs are detailed in the appended Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) assessment report.

The recommendation was adopted by the PRAC on 10 September 2015.

Position

1. The CMDh, having considered in accordance with Article 107g(3) of Directive 2001/83/EC the PSUR on the basis of the PRAC recommendation and the PRAC assessment report as appended, reaches their position by consensus, on the variation to the terms of the Marketing Authorisation(s) for the medicinal products containing the above referred active substance(s), concerning the following change(s):

Update of section 4.4, 4.5 and 4.8 of the SmPC to add information on the concomitant use of trimethoprim+sulfamethoxazole with spironolactone/hydrochlorothiazide, and the adverse reaction pemphigoid with an unknown frequency.

The Icelandic and the Norwegian CMDh members agree with the above-mentioned recommendation of the CMDh.

2. The scientific conclusions are set out in Annex I.
3. The amendments to be introduced to the product information of the medicinal products containing the above referred active substance(s) are set out in Annex II.

4. The timetable for the implementation of this CMDh position is set out in Annex III.

To the extent that other medicinal products containing hydrochlorothiazide/spironolactone not listed in the PRAC assessment report are currently authorised in the EU or are subject to future authorisation procedures in the EU, the CMDh recommends that the concerned Member States and Marketing Authorisation Holders take due consideration of this CMDh position.

This position is forwarded to Member States, to Iceland and Norway, to the MAHs together with its annexes and appendix(es).

Anhang I

Wissenschaftliche Schlussfolgerungen und Gründe für die Änderung der Bedingungen zur Marktzulassung

Wissenschaftliche Schlussfolgerungen

Unter Berücksichtigung des PRAC-Beurteilungsberichts zu den PSURs für Hydrochlorothiazid/Spironolacton wurden die folgenden wissenschaftlichen Schlussfolgerungen gezogen:

Wechselwirkung zwischen Hydrochlorothiazid/Spironolacton und Trimethoprim-Sulfamethoxazol

Im Laufe des Berichtszeitraums wurden zwei (2) relevante Artikel über die Wechselwirkung zwischen Spironolacton und Trimethoprim-Sulfamethoxazol veröffentlicht. Diese Wechselwirkung tritt überwiegend zwischen Spironolacton und Trimethoprim (Bestandteil von Trimethoprim-Sulfamethoxazol) auf und sowohl Spironolacton als auch Trimethoprim kann eine Hyperkaliämie hervorrufen. Der PRAC ist daher der Auffassung, dass die Anwendung von Arzneimitteln, die bekanntermaßen eine Hyperkaliämie hervorrufen können, in Verbindung mit Hydrochlorothiazid/Spironolacton zu einer schwerwiegenden Hyperkaliämie führen kann. Des Weiteren ist zu berücksichtigen, dass diese Wechselwirkung bereits in einigen EU-Kennzeichnungen für Produkte aufgeführt wird, die lediglich Spironolacton enthalten.

Bullöses Pemphigoid

Im Berichtszeitraum wurden bei der wissenschaftlichen Literaturrecherche sechs (6) relevante Artikel über das mögliche Auftreten eines bullösen Pemphigoids nach der Verabreichung von Spironolacton oder Hydrochlorothiazid ermittelt. Daneben erbrachte eine kumulative Suche in der EudraVigilance-Datenbank nach Spironolacton und der bevorzugten Bezeichnung (Preferred Term; PT) Pemphigoid 30 Fälle, von denen 9 Fälle eine positive Absetzreaktion aufwiesen.

Die CMDh stimmt den wissenschaftlichen Schlussfolgerungen des PRAC zu.

Gründe, die für eine Änderung der Bedingungen zur Marktzulassung sprechen

Aufgrund der wissenschaftlichen Schlussfolgerungen in Bezug auf Hydrochlorothiazid/Spironolacton ist die CMDh der Meinung, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis von Arzneimitteln mit dem/den Wirkstoff(en) Hydrochlorothiazid/Spironolacton vorbehaltlich der vorgeschlagenen Änderungen in der Produktinformation als günstig zu bewerten ist.

Die CMDh kommt zu dem Schluss, dass die Marktzulassung(en) der von dieser PSUR-Beurteilung betroffenen Arzneimittel geändert werden sollte(n). Sollten derzeit in der EU weitere Arzneimittel mit Hydrochlorothiazid/Spironolacton zugelassen werden oder zukünftigen Zulassungsverfahren unterliegen, empfiehlt die CMDh die entsprechende Änderung dieser Marktzulassungen.

Anhang II

**Änderungen der Produktinformation des/der national zugelassenen
Arzneimittel(s)**

In die entsprechenden Abschnitte der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels aufzunehmende Änderungen

Abschnitt 4.4 (folgende Informationen zu dieser Wechselwirkung sollten in diesem Abschnitt mindestens enthalten sein).

Die Anwendung von Arzneimitteln, die bekanntermaßen eine Hyperkaliämie hervorrufen können, kann in Verbindung mit Hydrochlorothiazid/Spirolacton zu einer schwerwiegenden Hyperkaliämie führen.

Abschnitt 4.5 (folgende Informationen zu dieser Wechselwirkung sollten in diesem Abschnitt mindestens enthalten sein).

Neben anderen Arzneimitteln, die bekanntermaßen eine Hyperkaliämie hervorrufen können, kann Trimethoprim/Sulfamethoxazol (Cotrimoxazol) bei gleichzeitiger Anwendung mit Hydrochlorothiazid/Spirolacton zu einer klinisch relevanten Hyperkaliämie führen.

Abschnitt 4.8

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Häufigkeit „nicht bekannt“: **Pemphigoid**

In die entsprechenden Abschnitte der Packungsbeilage aufzunehmende Änderungen

Abschnitt 2. Was sollten Sie vor der Einnahme von X beachten?

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Die gleichzeitige Anwendung von X mit bestimmten Arzneimitteln, Kaliumpräparaten oder Nahrungsmitteln mit hohem Kaliumgehalt kann zu einer schwerwiegenden Hyperkaliämie (erhöhter Kaliumspiegel im Blut) führen. Symptome einer schwerwiegenden Hyperkaliämie sind u. a. Muskelkrämpfe, Herzrhythmusstörungen, Durchfall, Übelkeit, Schwindel oder Kopfschmerzen.

Einnahme von X zusammen mit anderen Arzneimitteln

- **Trimethoprim und Trimethoprim-Sulfamethoxazol**

Abschnitt 4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Häufigkeit „Nicht bekannt“

Pemphigoid (Erkrankung mit flüssigkeitsgefüllten Blasen auf der Haut)

Anhang III

Zeitplan für die Umsetzung dieser Stellungnahme

Zeitplan für die Umsetzung der Vereinbarung

Annahme der CMDh-Vereinbarung:	Sitzung der CMDh im September 2015
Übermittlung der übersetzten Anhänge der Vereinbarung an die zuständigen nationalen Behörden:	7. November 2015
Umsetzung der Vereinbarung durch die Mitgliedsstaaten (Einreichung der Änderung durch den Inhaber der Zulassung):	6. Januar 2016